

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

03.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 1 1 月 2 5 日

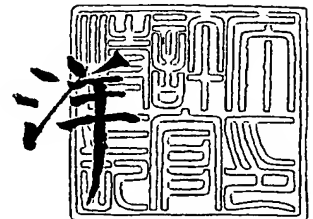
出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 3 9 3 8 8 0  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 3 - 3 9 3 8 8 0 ]

出 願 人  
Applicant(s): 日 産 化 学 工 業 株 式 有 限 公 司

2 0 0 5 年 1 月 2 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

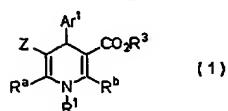
【書類名】 特許願  
【整理番号】 4615000  
【提出日】 平成15年11月25日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07F 9/59  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西堀 4 丁目 1 1 の 7 の 6 2 8  
    【氏名】 古川 泰司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質  
    科学研究所内  
    【氏名】 山田 修  
【発明者】  
    【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質  
    科学研究所内  
    【氏名】 松本 浩郎  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1 日産化学工業株式会社  
    内  
    【氏名】 山下 徹  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1 日産化学工業株式会社  
    内  
    【氏名】 増田 幸則  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000003986  
    【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社  
    【代表者】 藤本 修一郎  
    【電話番号】 047-465-1120  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 005212  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

式 (1)

## 【化 1】



〔式中、 $\text{Ar}^1$  は、フェニル基、ピリジル基、フリル基又は 2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基（該フェニル基、ピリジル基、フリル基及び 2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基は、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{R}^2$ （ $\text{R}^2$  は、 $\text{C}_{1-20}$  アルキル基を意味する。）、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^6$ （ $\text{R}^6$  は、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味する。）、 $\text{OCHF}_2$ 、 $\text{COOR}^6$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{R}^7$ （ $\text{R}^7$  は、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味する。）、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}^6$ 、 $\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{COSR}^6$ 、 $\text{SR}^6$ 、 $\text{S(O)R}^6$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{CN}$  及びフェニルオキシ基の中から選択された 1 個又は 2 個の置換基によって任意に置換されてもよい。）を意味し；

Z は一般式 (2)

## 【化 2】



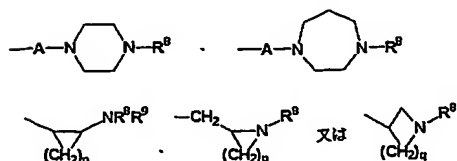
〔式中、 $\text{R}^4$  及び  $\text{R}^5$  は、同一又は相異なり、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{3-6}$  アルケニルオキシ基、 $\text{C}_{3-6}$  アルキニルオキシ基、 $\text{OAr}^2$ （ $\text{Ar}^2$  は、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-3}$  アルキル基又は  $\text{C}_{1-3}$  アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）を意味する。）、 $\text{OANR}^6\text{R}^7$ （ $\text{A}$  は、 $\text{C}_{2-6}$  アルキレン基（該  $\text{C}_{2-6}$  アルキレン基は、 $\text{C}_{1-3}$  アルキル基又は  $\text{Ar}^2$  によって任意に置換されていてもよい。）を意味する。）、 $\text{OAN}(\text{CH}_2\text{Ar}^2)\text{R}^6$ 、 $\text{OAOR}^6$ 、 $\text{OACN}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{R}^7$ 、1-ピペリジニル又は 1-ピロリジニルを意味するか、 $\text{R}^4$  及び  $\text{R}^5$  が一緒になって  $\text{OYO}$ （ $\text{Y}$  は直鎖の  $\text{C}_{2-4}$  アルキレン基（該  $\text{C}_{2-4}$  アルキレン基は、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシカルボニル基又は  $\text{Ar}^2$  によって置換されてもよい。）を意味する。）、 $\text{NHYO}$ 、 $\text{R}^6\text{N YO}$ 、 $\text{NHYNH}$ 、 $\text{R}^6\text{NYNH}$  又は  $\text{R}^6\text{NYNR}^7$  を意味する。）を意味し；

$\text{R}^a$  及び  $\text{R}^b$  は、それぞれ独立して、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{ANR}^8\text{R}^9$ （ $\text{R}^8$  及び  $\text{R}^9$  は、それぞれ独立して、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基（該  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）を意味する。）、 $\text{CH}_2\text{OANR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{Ar}^2$ 、 $\text{CH}=\text{CHAr}^2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH(OH)Ar}^2$ 、 $\text{CHO}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $\text{AN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^8$  又は  $\text{NR}^8\text{R}^9$  を意味し；

$\text{R}^1$  は、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{ANR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{AN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^8$ 、 $\text{AN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ 、 $\text{AOR}^8$  又はベンジル基を意味し；

$\text{R}^3$  は水素原子、 $\text{C}_{1-20}$  アルキル基（該  $\text{C}_{1-20}$  アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基又は  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル基（該  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基及び  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル基は、フェニル基（該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）、 $\text{ANR}^8\text{R}^9$ 、

## 【化 3】

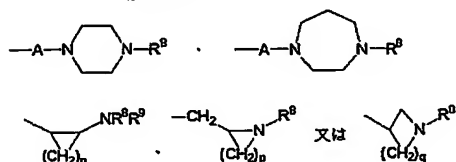


(式中、o 及び p は、それぞれ独立して 3 又は 4 を意味し、q は、1、2 又は 3 を意味する。) を意味する。] で表される化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項 2】

$R^3$  が  $ANR^8R^9$  ( $A$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  は、前記に同じ。)、

【化 4】



(式中、o 及び p は、それぞれ独立して 3 又は 4 を意味し、q は、1、2 又は 3 を意味する。) であり、 $R^2$  が  $C_{1-6}$  アルキル基である請求項 1 に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項 3】

$R^b$  が  $C_{1-6}$  アルキル基、CN 又は  $NH_2$  である請求項 2 に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項 4】

$R^b$  が、 $ANR^8R^9$  ( $R^8$  及び  $R^9$  は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基 (該  $C_{1-6}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味する。)、 $CH_2OANR^8R^9$ 、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_2)_2NR^8$  又は  $NR^8R^9$  であり、 $R^3$  が  $C_{1-20}$  アルキル基 (該  $C_{1-20}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $C_{2-6}$  アルケニル基又は  $C_{2-6}$  アルキニル基 (該  $C_{2-6}$  アルケニル基及び  $C_{2-6}$  アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) であり、 $R^2$  が  $C_{1-6}$  アルキル基である請求項 1 に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項 5】

$R^4$  及び  $R^5$  が一緒になって  $OYO$  ( $Y$  は直鎖の  $C_{2-4}$  アルキレン基 (該  $C_{2-4}$  アルキレン基は、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基又は  $Ar^2$  によって置換されてもよい。) を意味する。)、 $NHYO$ 、 $R^6NYO$ 、 $NHYNH$ 、 $R^6NYNH$  又は  $R^6NYNR^7$  である請求項 2、3 又は 4 に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項 6】

$Ar^1$  が、フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル又は 2, 3-ジクロロフェニルである請求項 5 に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項 7】

$R^1$  が、 $AN(CH_2CH_2)_2O$  である請求項 6 に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項 8】

1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -1-モルホリノエチル-4- (3-ニトロフェニル) -3-ピ

リジンカルボン酸 2- [ベンジル (フェニル) アミノ] エチルエステルである請求項 7 記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項 9】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する医薬。

【請求項 10】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、T 型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の治療薬又は予防薬。

【請求項 11】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心肥大治療薬又は予防薬。

【請求項 12】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心不全治療薬又は予防薬。

【請求項 13】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心筋症治療薬又は予防薬。

【請求項 14】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心房細動治療薬又は予防薬。

【請求項 15】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、頻脈性不整脈治療薬又は予防薬。

【請求項 16】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、動脈硬化治療薬又は予防薬。

【請求項 17】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎炎治療薬又は予防薬。

【請求項 18】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎症治療薬又は予防薬。

【請求項 19】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎障害治療薬又は予防薬。

【請求項 20】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎不全治療薬又は予防薬。

【請求項 21】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、浮腫治療薬又は予防薬。

【請求項 22】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、炎症治療薬又は予防薬。

【請求項 23】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、高アルドステロン血症治療薬又は予防薬。

【請求項 24】

請求項 1～8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、神経因性疼痛治療薬又は予防薬。

【請求項 2 5】

請求項 1 ～ 8 の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、てんかん治療薬又は予防薬。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】T型カルシウムチャネル阻害剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、T型カルシウムチャネル阻害作用を有するジヒドロピリジン環の1位に置換基を有するジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体に関するものであり、又、T型カルシウムチャネル阻害剤が有効な疾患の治療薬又は予防薬に関するものである。

【背景技術】

【0002】

ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体は、経口抗高血圧作用を示し、狭心症、脳血管障害、高血圧症などの循環器系疾患の改善に有効であることが知られている（例えば、特許文献1～7参照。）。

【0003】

上記の効果は、主にL型カルシウムチャネル阻害作用に基づく血管拡張作用によるものであり、他の数多くの1,4-ジヒドロピリジン誘導体をはじめとするL型カルシウム拮抗薬と同様である。

【0004】

近年、ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体の代表的な化合物であるエホニジピンは、L型カルシウムチャネル阻害作用の他に、T型カルシウムチャネル阻害作用をも併せ持つことが発見された（例えば、非特許文献1参照。）。

【0005】

T型カルシウムチャネルの活性化は、心肥大（例えば、非特許文献2参照。）、心不全（例えば、非特許文献2参照。）、心筋症（例えば、非特許文献3参照。）、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈（例えば、非特許文献4参照。）、動脈硬化（例えば、非特許文献5参照。）、腎炎・腎症をはじめとする腎障害（例えば、非特許文献6参照。）、腎不全（例えば、非特許文献6参照。）、炎症および浮腫（例えば、非特許文献7参照。）、高アルドステロン血症（例えば、非特許文献8参照。）、神経因性疼痛（例えば、非特許文献9参照。）、てんかん（例えば、非特許文献10参照。）の発症に関与すると報告されており、従って、T型カルシウムチャネル阻害剤は、これらの疾患の治療又は予防に有効と考えられる。

【0006】

一方、1位に置換基を有するジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体に抗癌剤薬効増強作用があること（例えば、特許文献8参照。）又、虚血-再灌流傷害に対する心臓保護効果を有すること（例えば、特許文献9参照。）が報告されているが、T型カルシウムチャネル阻害剤としての可能性については言及されていない。

【特許文献1】特開昭61-30591号公報

【特許文献2】特開昭60-69089号公報

【特許文献3】特開平01-275591号公報

【特許文献4】特開昭61-63688号公報

【特許文献5】特開昭63-233992号公報

【特許文献6】特開昭62-169795号公報

【特許文献7】特開昭62-169796号公報

【特許文献8】特開平02-138221号公報

【特許文献9】特開2002-226376号公報

【非特許文献1】Masumiya H et al.: Eur J Pharmacol 335, p.15-21 (1997)

【非特許文献2】Mulder P et al.: J Am Coll Cardiol 29, p.416-421 (1997)

【非特許文献3】Villame J et al.: Cardiovasc Drugs Ther 15, p.41-48 (2001)

【非特許文献4】Fareh S et al.: Circulation 100, p.2191-2197 (1999)

【非特許文献5】Noll G and Luscher TF: Cardiology 89, p.10-15 (1998)

【非特許文献6】Baylis C et al.: Am J Kidney Dis 38 p.1292-1297 (2001)

【非特許文献 7】 Bilici D et al.: Pharmacol Res 44, p.527-531 (2001)

【非特許文献 8】 Lenglet S et al.: Endocrinology 143, p.1748-60 (2002)

【非特許文献 9】 McCallum JB et al.: Anesthesiology 98, p.209-216 (2003)

【非特許文献 10】 Porcello DM et al.: JNeurophysiol 89, p.177-185 (2003)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかし、エホニジピンをはじめとするジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体は、上記の疾患を治療する上で、L型カルシウムチャネル阻害作用に基づく強い血管拡張作用や心機能への影響が治療する際の阻害要因となる可能性があり、又、血管拡張作用に基づく頭痛、ほてり、めまい、浮腫等の発生など、生活の質 (Quality of Life) の低下を招く可能性があることが危惧される。

【0008】

以上のことより、上記疾患の治療薬として、L型カルシウムチャネル阻害作用が弱いか又は殆どL型カルシウムチャネル阻害作用を示さない、T型カルシウムチャネル阻害剤を見いだすことができれば、非常に有用であると考えられる。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討した結果、ジヒドロピリジン環の1位に置換基を有するジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体が、弱い又は殆どL型カルシウムチャネル阻害作用を示さず、T型カルシウムチャネルに選択的な阻害作用を示すことを見だし、本発明を完成させた。

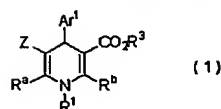
【0010】

即ち、本発明は、

1. 式(1)

【0011】

【化1】



【0012】

〔式中、 $\text{Ar}^1$ は、フェニル基、ピリジル基、フリル基又は2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基(該フェニル基、ピリジル基、フリル基及び2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基は、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{R}^2$ ( $\text{R}^2$ は、 $\text{C}_1-20$ アルキル基を意味する。)、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^6$ ( $\text{R}^6$ は、 $\text{C}_1-6$ アルキル基を意味する)、 $\text{OCHF}_2$ 、 $\text{COOR}^6$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{R}^7$ ( $\text{R}^7$ は、 $\text{C}_1-6$ アルキル基を意味する。)、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}^6$ 、 $\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{COSR}^6$ 、 $\text{SR}^6$ 、 $\text{S(O)R}^6$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{CN}$ 及びフェニルオキシ基の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。)を意味し；

$\text{Z}$ は一般式(2)

【0013】

【化2】



【0014】

〔式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、同一又は相異なり、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_1-6$ アルコキシ基、 $\text{C}_3-6$ アルケニルオキシ基、 $\text{C}_3-6$ アルキニルオキシ基、 $\text{OAr}^2$ ( $\text{Ar}^2$ は、フェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_1-3$ アルキル基又は $\text{C}_1-3$ アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。)を意味する。)、 $\text{OANR}^6\text{R}^7$ ( $\text{A}$ は、 $\text{C}_2-6$ アルキレン基(該 $\text{C}_2-6$ アルキレン基は、 $\text{C}_1-3$ アルキル基又は $\text{Ar}^2$ によって任意に置換されていてもよい。)を意味する。)、 $\text{OAN(C H}_2\text{Ar}^2)\text{R}^6$ 、 $\text{OAOR}^6$ 、 $\text{OACN}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{R}^7$ 、1-ピペリジニル又は1-ピ



ロリジニルを意味するか、 $R^4$  及び  $R^5$  が一緒になって  $OYO$  ( $Y$  は直鎖の  $C_{2-4}$  アルキレン基 (該  $C_{2-4}$  アルキレン基は、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコシカルボニル基又は  $Ar^2$  によって置換されてもよい。)) を意味する。)、 $NHYO$ 、 $R^6N$   
 $YO$ 、 $NHYNH$ 、 $R^6NYNH$  又は  $R^6NYNR^7$  を意味する。) を意味し;

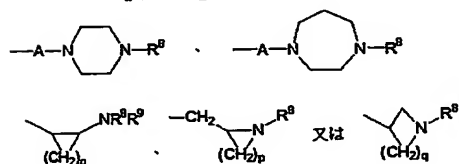
$R^a$  及び  $R^b$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $ANR^8R^9$  ( $R^8$  及び  $R^9$  は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基 (該  $C_{1-6}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)) で置換されていてもよい。)) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)) を意味する。)、 $CH_2OANR^8R^9$ 、 $Ar^2$ 、 $CH=CHAr^2$ 、 $CH_2CH(OH)Ar^2$ 、 $CHO$ 、 $CN$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OR^8$ 、 $AN(CH_2CH_2)_2NR^8$  又は  $NR^8R^9$  を意味し;

$R^1$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $ANR^8R^9$ 、 $AN(CH_2CH_2)_2NR^8$ 、 $AN(CH_2CH_2)_2O$ 、 $AOR^8$  又はベンジル基を意味し;

$R^3$  は水素原子、 $C_{1-20}$  アルキル基 (該  $C_{1-20}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))、 $C_{2-6}$  アルケニル基又は  $C_{2-6}$  アルキニル基 (該  $C_{2-6}$  アルケニル基及び  $C_{2-6}$  アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)) で置換されていてもよい。)) で置換されていてもよい。))、 $ANR^8R^9$ 、

【0015】

【化3】



【0016】

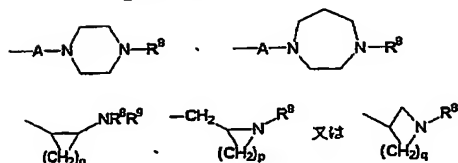
(式中、 $o$  及び  $p$  は、それぞれ独立して 3 又は 4 を意味し、 $q$  は、1、2 又は 3 を意味する。) を意味する。] で表される化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

【0017】

2.  $R^3$  が  $ANR^8R^9$  ( $A$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  は、前記に同じ。)、

【0018】

【化4】



【0019】

(式中、 $o$  及び  $p$  は、それぞれ独立して 3 又は 4 を意味し、 $q$  は、1、2 又は 3 を意味する。) であり、 $R^a$  が  $C_{1-6}$  アルキル基である 1. に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

【0020】

3.  $R^b$  が  $C_{1-6}$  アルキル基、 $CN$  又は  $NH_2$  である 2. に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である T 型カルシウムチャネル阻害剤。

【0021】

4.  $R^b$  が、 $ANR^8R^9$  ( $R^8$  及び  $R^9$  は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基 (該  $C_{1-6}$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)) で置換されていてもよい。)) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)) を意

味する。)、 $\text{CH}_2\text{OANR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^8$ 又は $\text{NR}^8\text{R}^9$ であり、 $\text{R}^3$ が $\text{C}_{1-20}$ アルキル基(該 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基は、フェニル基(該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基又は $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基(該 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基及び $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基は、フェニル基(該フェニル基は、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。))で置換されていてもよい。))であり、 $\text{R}^2$ が $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である1.に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0022】

5.  $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ が一緒になってOYO(Yは直鎖の $\text{C}_{2-4}$ アルキレン基(該 $\text{C}_{2-4}$ アルキレン基は、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基又は $\text{Ar}^2$ によって置換されてもよい。))を意味する。)、 $\text{NHYO}$ 、 $\text{R}^6\text{NYO}$ 、 $\text{NHYNH}$ 、 $\text{R}^6\text{NYNH}$ 又は $\text{R}^6\text{NYNR}^7$ である2.、3.又は4.に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0023】

6.  $\text{Ar}^1$ が、フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル又は2, 3-ジクロロフェニルである5.に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0024】

7.  $\text{R}^1$ が、 $\text{AN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ である6.に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0025】

8. 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-(5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1-モルホリノエチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 2-[ベンジル(フェニル)アミノ]エチルエステルである7.に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0026】

9. 1.~8.の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する医薬。

【0027】

10. 1.~8.の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、T型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の治療薬又は予防薬。

【0028】

11. 1.~8.の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心肥大治療薬又は予防薬。

【0029】

12. 1.~8.の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心不全治療薬又は予防薬。

【0030】

13. 1.~8.の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心筋症治療薬又は予防薬。

【0031】

14. 1.~8.の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心房細動治療薬又は予防薬。

【0032】

15. 1.~8.の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、頻脈性不整脈治療薬又は予防薬。

【0033】

16. 1. ~ 8. の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、動脈硬化治療薬又は予防薬。

【0034】

17. 1. ~ 8. の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎炎治療薬又は予防薬。

【0035】

18. 1. ~ 8. の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎症治療薬又は予防薬。

【0036】

19. 1. ~ 8. の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎障害治療薬又は予防薬。

【0037】

20. 1. ~ 8. の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎不全治療薬又は予防薬。

【0038】

21. 1. ~ 8. の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、浮腫治療薬又は予防薬。

【0039】

22. 1. ~ 8. の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、炎症治療薬又は予防薬。

【0040】

23. 1. ~ 8. の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、高アルドステロン血症治療薬又は予防薬。

【0041】

24. 1. ~ 8. の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、神経因性疼痛治療薬又は予防薬。

【0042】

25. 1. ~ 8. の何れかに記載の T 型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、てんかん治療薬又は予防薬。

を提供する。

【0043】

以下、更に詳細に本発明を説明する。

【0044】

尚、本明細書中、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを意味する。

【0045】

本明細書中に記載する各置換基を説明する。

【0046】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

【0047】

C<sub>1-3</sub>アルキル基としては、直鎖、分岐もしくは C<sub>3</sub>シクロアルキル基であってよく、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル及び c-プロピル等が挙げられる。

【0048】

C<sub>1-6</sub>アルキル基としては、直鎖、分岐もしくは C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基であってよく、例えば、上記 C<sub>1-3</sub>アルキル基に挙げた置換基に加えて、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1, 1-ジメチル-n-プロピル、c-ペンチル、2-メチル-c-ブチル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、1, 1-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、1, 1, 2-トリ

メチル-n-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル及び1, 2-ジメチル-c-ブチル等が挙げられる。

【0049】

C<sub>1-20</sub>アルキル基としては、直鎖、分岐もしくはC<sub>3-20</sub>シクロアルキル基であってよく、例えば、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基に挙げた置換基に加えて、n-ヘプチル、2-c-ペンチルエチル、n-オクチル、2-c-ヘキシルエチル、3-c-ペンチル-n-プロピル、n-ノニル、3-c-ヘキシル-n-プロピル、4-c-ペンチル-n-ブチル、n-デシル、4-c-ヘキシル-n-ブチル、5-c-ペンチル-n-ペンチル、n-ウンデシル、5-c-ヘキシル-n-ペンチル、6-c-ペンチル-n-ヘキシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-ヘプタデシル、n-オクタデシル、n-ノナデシル及びn-エイコシル等が挙げられる。

【0050】

C<sub>2-6</sub>アルケニル基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-1-エテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-エチルエテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-n-プロピルエテニル、1-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-エチル-2-プロペニル、2-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、1, 1-ジメチル-2-プロペニル、1-i-プロピルエテニル、1, 2-ジメチル-1-プロペニル、1, 2-ジメチル-2-プロペニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-1-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、1-n-ブチルエテニル、2-メチル-1-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、2-n-プロピル-2-プロペニル、3-メチル-1-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-3-ペンテニル、3-メチル-4-ペンテニル、3-エチル-3-ブテニル、4-メチル-1-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、4-メチル-4-ペンテニル、1, 1-ジメチル-2-ブテニル、1, 1-ジメチル-3-ブテニル、1, 2-ジメチル-1-ブテニル、1, 2-ジメチル-2-ブテニル、1, 2-ジメチル-3-ブテニル、1-メチル-2-エチル-2-プロペニル、1-s-ブチルエテニル、1, 3-ジメチル-1-ブテニル、1, 3-ジメチル-2-ブテニル、1, 3-ジメチル-3-ブテニル、1-i-ブチルエテニル、2, 2-ジメチル-3-ブテニル、2, 3-ジメチル-1-ブテニル、2, 3-ジメチル-2-ブテニル、2, 3-ジメチル-3-ブテニル、2-i-プロピル-2-プロペニル、3, 3-ジメチル-1-ブテニル、1-エチル-1-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-n-プロピル-1-プロペニル、1-n-プロピル-2-プロペニル、2-エチル-1-ブテニル、2-エチル-2-ブテニル、2-エチル-3-ブテニル、1, 1, 2-トリメチル-2-プロペニル、1-t-ブチルエテニル、1-メチル-1-エチル-2-プロペニル、1-エチル-2-メチル-1-プロペニル、1-エチル-2-メチル-2-プロペニル、1-i-プロピル-1-プロペニル及び1-i-プロピル-2-プロペニル等が挙げられる。

【0051】

C<sub>2-6</sub>アルキニル基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、3-メチル-1-ブチニル、1, 1-ジメチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-メチル-2-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、3-メチル-1-ペンチニル、3-メチル-4-ペンチニル、4-メチル-1-ペンチニル、4-メチル-2-ペンチニル、1, 1-ジメチル-2-ブチニル、1, 1-ジメチル-3-ブチニル、1, 2-ジメチル-3-ブチニル、2, 2-ジメチル-3-ブチニル、3, 3-ジメチル-1-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、1-n-プロピル-2-プロピニル、2-エチル-3-ブチニル、1-メチル-1-エチル-2-プロピニル及び1-i-プロピル-2-プロピニル等が挙げられる。

## 【0052】

C<sub>3</sub>-6 アルケニルオキシ基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、2-メチル-2-プロペニルオキシ、1-メチル-2-プロペニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、1-メチル-2-ブテニルオキシ、1-メチル-3-ブテニルオキシ、2-エチル-2-プロペニルオキシ、2-メチル-2-ブテニルオキシ、2-メチル-3-ブテニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ、3-メチル-3-ブテニルオキシ、1,1-ジメチル-2-プロペニルオキシ、1,2-ジメチル-2-プロペニルオキシ、2-ヘキセニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、4-ヘキセニルオキシ、5-ヘキセニルオキシ、1-メチル-2-ペンテニルオキシ、1-メチル-3-ペンテニルオキシ、1-メチル-4-ペンテニルオキシ、2-メチル-2-ペンテニルオキシ、2-メチル-3-ペンテニルオキシ、2-メチル-4-ペンテニルオキシ、2-n-プロピル-2-プロペニルオキシ、3-メチル-2-ペンテニルオキシ、3-メチル-3-ペンテニルオキシ、3-メチル-4-ペンテニルオキシ、3-エチル-3-ブテニルオキシ、4-メチル-2-ペンテニルオキシ、4-メチル-3-ペンテニルオキシ、4-メチル-4-ペンテニルオキシ、1,1-ジメチル-2-ブテニルオキシ、1,1-ジメチル-3-ブテニルオキシ、1,2-ジメチル-2-ブテニルオキシ、1,2-ジメチル-3-ブテニルオキシ、1-メチル-2-エチル-2-プロペニルオキシ、1,3-ジメチル-2-ブテニルオキシ、1,3-ジメチル-3-ブテニルオキシ、2,2-ジメチル-3-ブテニルオキシ、2,3-ジメチル-2-ブテニルオキシ、2,3-ジメチル-3-ブテニルオキシ、2-i-プロピル-2-プロペニルオキシ、1-エチル-2-ブテニルオキシ、1-エチル-3-ブテニルオキシ、1-n-プロピル-2-プロペニルオキシ、2-エチル-2-ブテニルオキシ、2-エチル-3-ブテニルオキシ、1,1,2-トリメチル-2-プロペニルオキシ、1-メチル-1-エチル-2-プロペニルオキシ、1-エチル-2-メチル-2-プロペニルオキシ及び1-i-プロピル-2-プロペニルオキシ等が挙げられる。

## 【0053】

C<sub>3</sub>-6 アルキニルオキシ基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチニルオキシ、1-メチル-2-プロピニルオキシ、2-ペンチニルオキシ、3-ペンチニルオキシ、4-ペンチニルオキシ、1-メチル-2-ブチニルオキシ、1-メチル-3-ブチニルオキシ、2-メチル-3-ブチニルオキシ、1,1-ジメチル-2-プロピニルオキシ、2-エチル-2-プロピニルオキシ、2-ヘキシニルオキシ、3-ヘキシニルオキシ、4-ヘキシニルオキシ、5-ヘキシニルオキシ、1-メチル-2-ペンチニルオキシ、1-メチル-3-ペンチニルオキシ、1-メチル-4-ペンチニルオキシ、2-メチル-3-ペンチニルオキシ、2-メチル-4-ペンチニルオキシ、3-メチル-4-ペンチニルオキシ、4-メチル-2-ペンチニルオキシ、1,1-ジメチル-2-ブチニルオキシ、1,1-ジメチル-3-ブチニルオキシ、1,2-ジメチル-3-ブチニルオキシ、2,2-ジメチル-3-ブチニルオキシ、1-エチル-2-ブチニルオキシ、1-エチル-3-ブチニルオキシ、1-n-プロピル-2-プロピニルオキシ、2-エチル-3-ブチニルオキシ、1-メチル-1-エチル-2-プロピニルオキシ及び1-i-プロピル-2-プロピニルオキシ等が挙げられる。

## 【0054】

C<sub>1-3</sub> アルコキシ基としては、直鎖、分岐もしくはC<sub>3</sub>シクロアルコキシ基であってよく、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ及びc-プロポキシ等が挙げられる。

## 【0055】

C<sub>1-6</sub> アルコキシ基としては、直鎖、分岐もしくはC<sub>3-6</sub>シクロアルコキシ基であってよく、例えば、上記C<sub>1-3</sub>アルコキシ基に挙げた置換基に加えて、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、c-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、1-メチル-n-ブトキシ、2-メチル-n-ブトキシ、3-メチル-n-ブトキシ、1,1-ジメチル-n-ブトキシ、c-ペンチルオキシ、2-メチル-c-ブトキシ、n-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペンチルオキシ、2-メチル-n-ペンチルオキシ、1,1-ジメチル-n-ブトキシ、1-エチル-n-ブトキシ、1,1,2-トリメチル-n-プロポキシ、c-ヘキシルオキシ、1-メチル-c-ペンチルオキシ、1-エチル-c-ブトキシ及び1,2-ジメチル-c-ブトキシ等が挙げられる。

## 【0056】

C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基としては、直鎖、分岐もしくはC<sub>3-6</sub>シクロアルコキシカルボニル基であってよく、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、c-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、c-ブトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、1-メチル-n-ブトキシカルボニル、2-メチル-n-ブトキシカルボニル、3-メチル-n-ブトキシカルボニル、1, 1-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、c-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-c-ブトキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル、1-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、1, 1-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、1-エチル-n-ブトキシカルボニル、1, 1, 2-トリメチル-n-プロポキシカルボニル、c-ヘキシルオキシカルボニル、1-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル、1-エチル-c-ブトキシカルボニル及び1, 2-ジメチル-c-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

## 【0057】

C<sub>2-4</sub>アルキレン基としては、エチレン、プロピレン及びブチレン等が挙げられる。

## 【0058】

C<sub>2-6</sub>アルキレン基としては、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン及びヘキシレン等が挙げられる。

## 【0059】

好ましいZとしては以下のものが挙げられる。

1. ジメチルホスホニル、ジエチルホスホニル、2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル及び4,6-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル。
2. ジエチルホスホニル、5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル及び4,6-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル。

## 【0060】

好ましいAr<sup>1</sup>としては、以下のものが挙げられる。

1. フェニル、4-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル及び2, 3-ジクロロフェニル。
2. フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル及び2, 3-ジクロロフェニル。
3. フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル及び2-トリフルオロメチルフェニル。
4. フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル及び2-トリフルオロメチルフェニル。

## 【0061】

好ましいR<sup>a</sup>としては以下のものが挙げられる。

1. C<sub>1-6</sub>アルキル基。
2. メチル。

## 【0062】

好ましいR<sup>b</sup>としては以下のものが挙げられる。

1. C<sub>1-6</sub>アルキル基、CN及びNH<sub>2</sub>。
2. メチル、CN及びNH<sub>2</sub>。

3.  $\text{ANR}^8\text{R}^9$  ( $\text{R}^8$  及び  $\text{R}^9$  は、それぞれ独立して、水素原子、 $\text{C}_1-6$  アルキル基 (該  $\text{C}_1-6$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_1-6$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_1-6$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味する。)、 $\text{CH}_2\text{OANR}^8\text{R}^9$  及び  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^8$ 。

4.  $\text{CH}_2\text{OANR}^8\text{R}^9$ 。

5.  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

#### 【0063】

好ましい  $\text{R}^3$  としては以下のものが挙げられる。

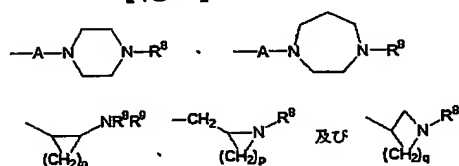
1.  $\text{C}_1-20$  アルキル基 (該  $\text{C}_1-20$  アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_1-6$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $\text{C}_2-6$  アルケニル基又は  $\text{C}_2-6$  アルキニル基 (該  $\text{C}_2-6$  アルケニル基及び  $\text{C}_2-6$  アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、 $\text{C}_1-6$  アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。))。

2. メチル、エチル、*i*-プロピル、*i*-ブチル及びメトキシエチル。

3.  $\text{ANR}^8\text{R}^9$  ( $\text{A}$ 、 $\text{R}^8$  及び  $\text{R}^9$  は前記と同じ。)、

#### 【0064】

##### 【化5】



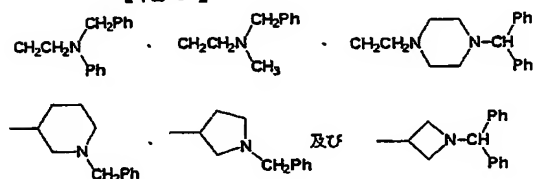
#### 【0065】

(式中、 $o$  及び  $p$  は、それぞれ独立して 3 又は 4 を意味し、 $q$  は、1、2 又は 3 を意味する。))。

4.

#### 【0066】

##### 【化6】



#### 【0067】

好ましい  $\text{R}^1$  としては以下のものが挙げられる。

1.  $\text{AN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ 。

2.  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ 。

#### 【0068】

本発明に使用される式 (1) で表される化合物は、塩の形成可能な化合物であるときはその医薬的に許容し得る塩も有効成分として用いることができる。

#### 【0069】

医薬的に許容し得る塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩及びサリチル酸塩等が挙げられる。

#### 【0070】

好ましくは、塩酸塩及びメタンスルホン酸塩が挙げられる。

#### 【0071】

溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば、特に限定されるものではなく、具体的には、水和物及びエタノール和物等を挙げることができる。

## 【0072】

本発明に使用される式(1)で表される化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤、該T型カルシウムチャネル阻害剤を含む医薬又は該T型カルシウムチャネル阻害剤を含むT型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の治療薬は、通常錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤などの経口投与剤、直腸投与剤、経鼻吸収剤、経膈吸収剤等の経粘膜吸収剤、経肺吸収剤、吸入剤、点眼剤、経皮吸収剤あるいは注射剤として投与できる。本剤は1個の治療剤として、あるいはほかの治療剤との混合物として投与できる。それらは単体で投与してもよいが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、可塑剤、コーティング剤などの添加物を使用することができる。経口用液剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの形態であってもよく、あるいは使用前に水またはほかの適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されてもよい。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含むことができる。直腸内投与する場合は座剤として投与することができる。坐剤はカカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウィテップゾール、ステアリン酸ナトリウムまたはそれらの混合物など、適当な物質を基剤として、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤などを加えることができる。注射剤は、水性あるいは用時溶解型剤形を構成しうる注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレングリコールなどの溶解剤ないし溶解補助剤、pH調節剤、等張化剤、安定化剤などの製剤成分が使用される。

## 【0073】

本発明の薬剤をヒトに投与する場合は、その投与量を患者の年齢、状態により決定するが通常成人の場合、経口剤あるいは直腸内投与では0.1~1000mg/ヒト/日程度、注射剤で0.05mg~500mg/ヒト/日程度である。これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状にあわせて決定されるものである。

## 【0074】

本発明を使用する場面としては、T型カルシウムチャネル阻害活性を有する化合物を使用することにより病態の改善が期待できる場面が挙げられる。具体的には、心肥大、心不全、心筋症、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈、動脈硬化、腎炎・腎症をはじめとする腎障害、腎不全、炎症および浮腫、高アルドステロン血症、神経因性疼痛、てんかん等の治療や予防に有用である。

## 【0075】

式(1)で表される化合物は、以下に記載の方法で製造することができる。

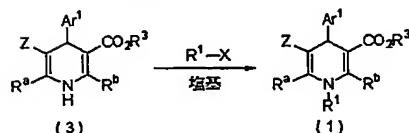
## 【0076】

製造方法をスキーム1に示した。

スキーム1

## 【0077】

## 【化7】



## 【0078】

(式中、R¹、R³、Rᵃ、Rᵇ、Ar¹及びZは、前記と同様である。)

即ち、式(1)で表される化合物は、1,4-ジヒドロピリジン化合物(3)を、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、R¹-X(R¹は前記と同じ。Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を意味する。)を作用させることにより、製造することができる。



## 【0079】

尚、1,4-ジヒドロピリジン化合物(3)は、特開昭59-161392号公報、特開昭60-69089号公報、特開昭60-248693号公報、特開昭60-258194号公報、特開昭61-30591号公報、特開昭61-37793号公報、特開昭61-63688号公報、特開昭61-210092号公報、特開昭61-254596号公報、特開昭62-169795号公報、特開昭62-169796号公報、特開昭62-195392号公報、特開昭63-68591号公報、特開昭63-233992号公報、特開平01-113398号公報及び特開平01-275591号公報に記載の製造法に従って製造することができる。

## 【実施例】

## 【0080】

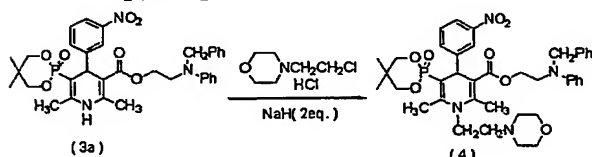
以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

## 【0081】

尚、実施例に記載の化合物(4)は、特開昭63-233992号公報の実施例25に記載の化合物(3a)を用いて以下のようにして合成し、塩酸塩(2塩酸塩)として使用した。

## 【0082】

## 【化8】



## 【0083】

薬理試験例1(哺乳動物細胞(BHK cells)に発現させたL型およびT型Caチャンネルに及ぼす影響)

## 試験方法

試験は、Wakamori M et al.の方法(Wakamori M et al.: J Biol Chem 273, 34857-34867, 1998)に準じて、L型CaチャンネルあるいはT型Caチャンネル( $\alpha_{1G}$ ) (Perez-Reyes E.: J Bioenerg Biomembr 30, 313-318, 1998)を発現させたBHK(baby hamster kidney)細胞を用いてwholecell patch clamp法による電気生理学的評価を行った。各Caイオン電流は、膜電位-80mVに保持した細胞に脱分極パルス(L型Caチャンネルは10mV、T型Caチャンネルは-20mV)を与えた時の内向き電流としてパッチクランプアンプを介して測定した。化合物(4)は、細胞外測定溶液中に溶解して灌流して適用し、適用5分後のCaイオン電流の変化を測定した。結果は、溶媒対照のCa電流量(100%)に対する発明化合物のCa電流量抑制率(%)で表した。  
(平均値)

Caチャンネルタイプ	濃度 ( $\mu$ M)	阻害率 (%)	例数
T型	10	48.9	5
L型	10	9.9	2

## 【0084】

## 製剤例1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する

成分 式(1)で表される化合物

10mg

乳糖

700mg

コーンスターチ

274mg

HPC-L	16mg
	1000mg

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液を添加し、練合、造粒(押し出し造粒 孔径0.5~1mm)した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12/60メッシュ)で篩過し顆粒剤を得る。

## 【0085】

## 製剤例2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式(1)で表される化合物	10mg
	乳糖	79mg
	コーンスターチ	10mg
	ステアリン酸マグネシウム	1mg
		100mg

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムをV型混合機にて混合する。10倍散100mgを5号硬ゼラチンカプセルに充填する

## 【0086】

## 製剤例3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式(1)で表される化合物	15mg
	乳糖	90mg
	コーンスターチ	42mg
	HPC-L	3mg
		150mg

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液を添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12/60メッシュ)で篩過し整粒し、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

## 【0087】

## 製剤例4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式(1)で表される化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg
	CMC-Na	15mg
		150mg

式(1)で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し150mgの錠剤を得る。

## 【0088】

## 製剤例5

静脈用製剤は次のように製造する。

式(1)で表される化合物	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

## 【産業上の利用可能性】

【0089】

本発明化合物は、選択的なT型カルシウムチャネル阻害作用を有することから、血圧、心機能およびQuality of Lifeに悪影響を与えることなく心肥大、心不全、心筋症、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈、動脈硬化、腎炎・腎症をはじめとする腎障害、腎不全、浮腫、炎症、高アルドステロン血症、神経因性疼痛、てんかんの治療に使用できると考えられる。従って、本発明は、有効、安全かつQuality of Lifeを考慮した上記疾患に対する治療薬を提供することができる。

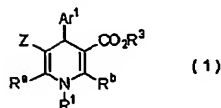
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 T型カルシウムチャネル阻害剤を提供する。

【解決手段】 式(1)

【化1】



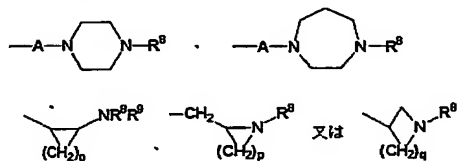
【式中、Ar¹は、置換されてもよいフェニル基等を意味し；Zは一般式(2)

【化2】



【式中、R⁴及びR⁵は、同一又は相異なり、C₁ - 6 アルコキシ基等を意味するか又はR⁴及びR⁵が一緒になってOYO (Yは直鎖のC₂ - 4 アルキレン基を意味する。)等を意味する。】を意味し；Rᵃ及びRᵇは、それぞれ独立して、C₁ - 6 アルキル基、CH₂OANR⁸R⁹、CN又はNR⁸R⁹等を意味し；R¹は、AN(CH₂CH₂)₂O等を意味し；R³はC₁ - 20 アルキル基、ANR⁸R⁹

【化3】



を意味する。】で表される化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 9 3 8 8 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 3 9 8 6 ]

1. 変更年月日  
[変更理由]

住 所  
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

新規登録

東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1

日産化学工業株式会社

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017490

International filing date: 25 November 2004 (25.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-393880  
Filing date: 25 November 2003 (25.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 04 February 2005 (04.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**